

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

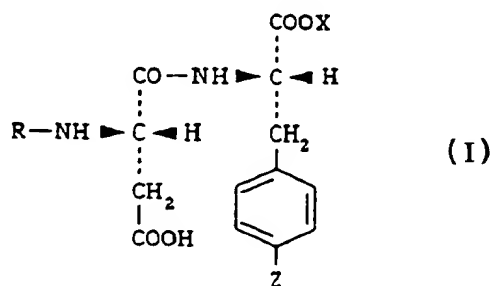
|  |           |  |
|--|-----------|--|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :<br><b>C07K 5/06, A23L 1/236</b>  | <b>A1</b> | (11) Numéro de publication internationale: <b>WO 94/11391</b><br>(43) Date de publication internationale: 26 mai 1994 (26.05.94)   |
| <p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/01103</p> <p>(22) Date de dépôt international: 10 novembre 1993 (10.11.93)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité:<br/>92/13615 12 novembre 1992 (12.11.92) FR</p> <p>(71)(72) Déposants et inventeurs: NOFRE, Claude [FR/FR]; 119, cours Albert-Thomas, F-69003 Lyon (FR). TINTI, Jean-Marie [FR/FR]; 5, impasse de la Drelatière, F-69680 Chassieu (FR).</p> <p>(74) Mandataires: PORTAL, Gérard etc. ; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris Cédex 07 (FR).</p> |           | <p>(81) Etats désignés: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée<br/>Avec rapport de recherche internationale.</p> |

(54) Title: COMPOUNDS USEFUL AS SWEETENING AGENTS AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION

(54) Titre: COMPOSES UTILES COMME AGENTS EDULCORANTS, LEUR PROCEDE DE PREPARATION

## (57) Abstract

Compounds of general formula (I): wherein R is selected from the groups  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$ , cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, 3-phenylpropyl, 3-methyl-3-phenylpropyl, 3,3-dimethylcyclopentyl, 3-methylcyclohexyl, 3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl, 2-hydroxycyclohexyl, 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propyl, 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-propenyl, 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-methylpropyl and 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-methyl-2-propenyl; X is selected from the groups  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  and  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ; Z is a hydrogen atom or an OH group. The invention also concerns physiologically acceptable salts of said compounds. The compounds are useful as sweetening agents.



## (57) Abrégé

La présente invention a pour objet des composés de formule générale (I), dans laquelle R est choisi parmi les groupes  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$ , cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, cyclopentylméthyle, cyclohexylméthyle, 3-phénylpropyle, 3-méthyl-3-phénylpropyle, 3,3-diméthylcyclopentyle, 3-méthylcyclohexyle, 3,3,5,5-tétraméthyl cyclohexyle, 2-hydroxycyclohexyle, 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)propyle, 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-2-propényle, 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1-méthylpropyle et 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1-méthyl-2-propényle; X est choisi parmi les groupes  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  et  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ; Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe OH; et les sels physiologiquement acceptables de ces composés. Ces composés sont utiles comme agents édulcorants.

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|--|----|-----------------------|
| AT | Autriche                  | GB | Royaume-Uni                                | MR | Mauritanie            |
| AU | Australie                 | GE | Géorgie                                    | MW | Malawi                |
| BB | Barbade                   | GN | Guinée                                     | NE | Niger                 |
| BE | Belgique                  | GR | Grèce                                      | NL | Pays-Bas              |
| BF | Burkina Faso              | HU | Hongrie                                    | NO | Norvège               |
| BG | Bulgarie                  | IE | Irlande                                    | NZ | Nouvelle-Zélande      |
| BJ | Bénin                     | IT | Italie                                     | PL | Pologne               |
| BR | Brésil                    | JP | Japon                                      | PT | Portugal              |
| BY | Bélarus                   | KE | Kenya                                      | RO | Roumanie              |
| CA | Canada                    | KG | Kirghizistan                               | RU | Fédération de Russie  |
| CF | République Centrafricaine | KP | République populaire démocratique de Corée | SD | Soudan                |
| CG | Congo                     | KR | République de Corée                        | SE | Suède                 |
| CH | Suisse                    | KZ | Kazakhstan                                 | SI | Slovénie              |
| CI | Côte d'Ivoire             | LI | Liechtenstein                              | SK | République slovaque   |
| CM | Cameroun                  | LK | Sri Lanka                                  | SN | Sénégal               |
| CN | Chine                     | LU | Luxembourg                                 | TD | Tchad                 |
| CS | Tchécoslovaquie           | LV | Lettonie                                   | TG | Togo                  |
| CZ | République tchèque        | MC | Monaco                                     | TJ | Tadjikistan           |
| DE | Allemagne                 | MD | République de Moldova                      | TT | Trinité-et-Tobago     |
| DK | Danemark                  | MG | Madagascar                                 | UA | Ukraine               |
| ES | Espagne                   | ML | Mali                                       | US | Etats-Unis d'Amérique |
| FI | Finlande                  | MN | Mongolie                                   | UZ | Ouzbékistan           |
| FR | France                    |    |  | VN | Viet Nam              |
| GA | Gabon                     |    |  |    |                       |

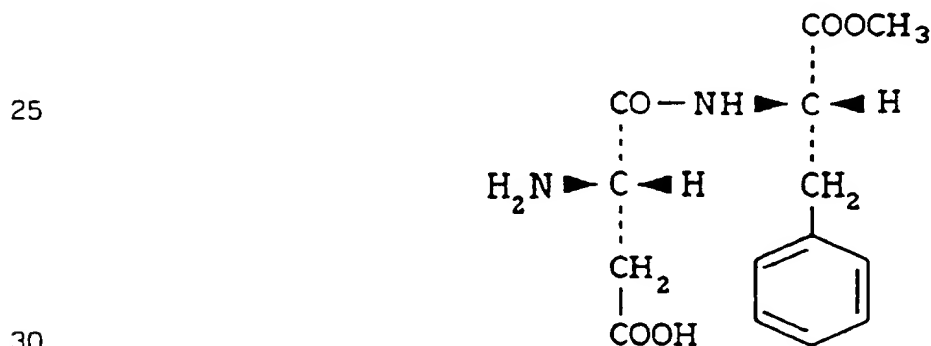
# COMPOSES UTILES COMME AGENTS EDULCORANTS LEUR PROCEDE DE PREPARATION

La présente invention a pour objet de nouveaux  
05 composés dérivant de l'aspartame, utiles comme agents  
édulcorants, ainsi que leur procédé de préparation.

Ces nouveaux composés sont particulièrement utiles  
pour édulcorer des produits variés, en particulier les  
boissons, les aliments, les confiseries, les  
10 pâtisseries, les chewing-gums, les produits d'hygiène et  
les articles de toilette, ainsi que les produits  
cosmétiques, pharmaceutiques et vétérinaires.

On sait qu'un agent édulcorant, pour être  
utilisable à l'échelle industrielle, doit posséder,  
15 d'une part, un pouvoir sucrant intense, permettant de  
limiter le coût d'utilisation, et, d'autre part, une  
stabilité satisfaisante, c'est-à-dire compatible avec  
les conditions d'utilisation.

Parmi les agents édulcorants actuellement  
20 commercialisés, un dérivé dipeptidique, le *N*-L- $\alpha$ -  
aspartyl-L-phénylalanine 1-méthyl ester, connu sous le  
nom d'aspartame, de formule suivante:



est aujourd'hui le plus utilisé (US 3,492,131). L'un des  
atouts de ce composé est sa constitution chimique à base  
de deux amino acides naturels, l'acide L-aspartique et  
35 la L-phénylalanine. Le pouvoir sucrant, relativement  
faible, de ce composé est d'environ 120 à 180 fois celui  
du saccharose sur une base pondérale. Malgré  
d'excellentes qualités organoleptiques, ce composé a

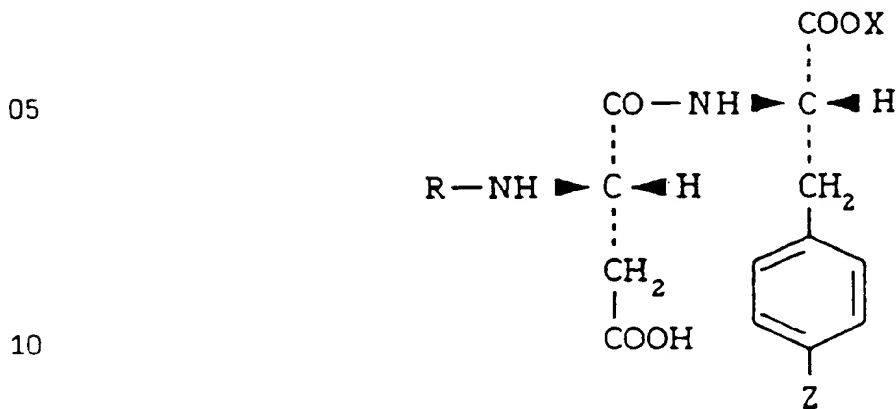
pour principal inconvénient d'être un produit cher, en raison de son intensité édulcorante relativement basse, et d'avoir une assez faible stabilité dans certaines conditions d'utilisation des édulcorants, notamment en milieu neutre, ce qui limite ses champs d'applications industrielles.

En conséquence, il est apparu nécessaire pour l'industrie alimentaire de pouvoir disposer d'un nouvel agent édulcorant qui présenterait une activité édulcorante élevée, ceci afin de diminuer son coût de revient, et qui serait au moins aussi stable et même plus stable que l'aspartame notamment en milieu neutre. C'est ainsi que de nombreux dipeptides ou analogues dipeptidiques sucrés ont depuis été synthétisés (voir par exemple J.M. Janusz, dans Progress in Sweeteners, Ed. T.H. Grenby, Elsevier, London, 1989, pp. 1-46), mais à ce jour, à part l'aspartame, aucun n'a paru satisfaire aux principales exigences que l'on demande à un édulcorant, à savoir, excellentes qualités organoleptiques, intensité édulcorante suffisamment élevée pour diminuer le coût d'utilisation, stabilité suffisante.

Il a été découvert, de façon tout à fait inattendue, et ceci constitue le fondement de la présente invention, que le pouvoir sucrant de l'aspartame peut être très fortement augmenté en fixant sur l'amine libre de l'aspartame certains radicaux, notamment des radicaux hydrocarbonés convenablement sélectionnés; le pouvoir édulcorant de l'aspartame peut ainsi être multiplié jusqu'à 80 fois, l'intensité édulcorante variant suivant la nature spécifique du radical R.

Des résultats de même nature ont été observés avec les esters éthylique, isopropylique, propylique et tertio-butylique de la N-L- $\alpha$ -aspartyl-L-phénylalanine (US 3,492,131) et avec le N-L- $\alpha$ -aspartyl-L-tyrosine 1-méthyl ester (US 3,475,403).

Selon un premier aspect, la présente demande vise donc à couvrir les composés de formule :



dans laquelle R est choisi parmi les groupes  
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ,  
 15  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$ , cyclohexyle, cycloheptyle,  
 cyclooctyle, cyclopentylméthyle, cyclohexylméthyle, 3-  
 phénylpropyle, 3-méthyl-3-phénylpropyle, 3,3-diméthyl  
 cyclopentyle, 3-méthylcyclohexyle, 3,3,5,5-tétraméthyl  
 cyclohexyle, 2-hydroxycyclohexyle, 3-(4-hydroxy-3-  
 20 méthoxyphényl)propyle, 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-2-  
 propényle, 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1-méthylpropyle  
 et 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1-méthyl-2-propényle;

X est choisi parmi les groupes  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  
 25  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  et  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ;

Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe OH;

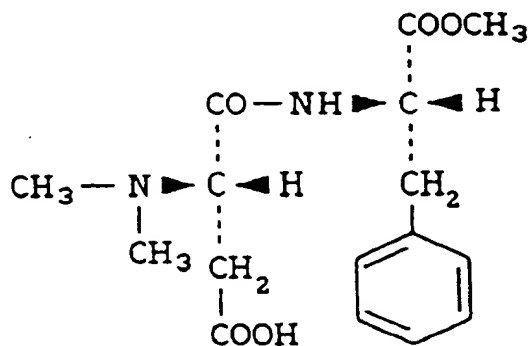
ainsi que les sels physiologiquement acceptables de ces  
 30 composés.

Des dérivés N-substitués de l'aspartame présentant  
 un pouvoir édulcorant élevé ont déjà été décrits dans  
 l'art antérieur. Ainsi, dans le document EP-0 107 597  
 35 (US 4,645,678) sont décrits des composés N-  
 phénylcarbamoyle ou N-phénylthiocarbamoyle de  
 l'aspartame dont le pouvoir sucrant peut atteindre  
 jusqu'à 55 000 fois celui du saccharose. Cependant, il

n'existe aucune similitude structurale entre ces groupes *N*-phénylcarbamoyle ou *N*-phénylthiocarbamoyle et les groupes *N*-hydrocarbonés des composés de l'invention.

05 D'autres dérivés *N*-substitués de l'aspartame ont aussi été décrits (voir, par exemple, J.M. Janusz, citée précédemment), mais il s'agit également de composés ne présentant aucune relation structurale avec les dérivés *N*-hydrocarbonés de l'invention.

10 En fait, il existait dans l'état de la technique un préjugé défavorable qui a dissuadé jusqu'à présent l'homme de métier de s'orienter vers la recherche de dérivés *N*-hydrocarbonés de l'aspartame à pouvoir  
15 édulcorant élevé. C'est ainsi que le seul dérivé *N*-hydrocarboné de l'aspartame décrit dans la littérature, à savoir le *N*-[*N,N*-diméthyl-L- $\alpha$ -aspartyl]-L-phénylalanine 1-méthyl ester, de formule suivante :

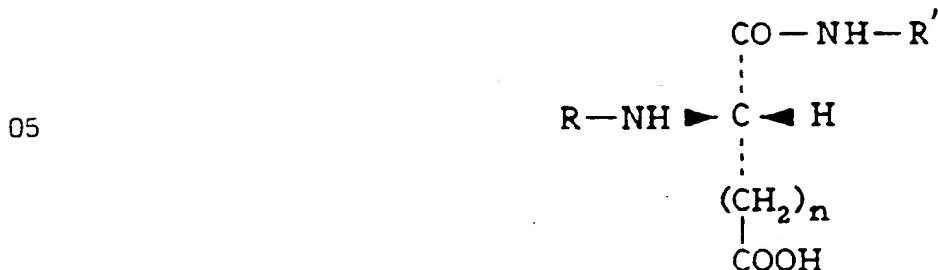


25 est décrit comme ayant une saveur amère (R.H. Mazur et al., J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 2684-2691).

30 Les recherches conduites par les présents inventeurs ont d'ailleurs permis de constater que les propriétés organoleptiques des dérivés *N*-hydrocarbonés de l'aspartame sont tout à fait imprévisibles et que des groupes hydrocarbonés structuralement très voisins conduisent à des dérivés de l'aspartame qui peuvent être  
35 suivant le cas sucrés, sucrés-amers, amers ou insipides. Par ailleurs, dans le document EP-0 338 946 (US 4,935,517), les Demandeurs ont décrits des dérivés *N*-



hydrocarbonés des acides L-aspartique ( $n = 1$ ) ou L-glutamique ( $n = 2$ ) répondant à la formule générale suivante :



10 dans laquelle le radical R est un groupe hydrocarboné de cinq à treize atomes de carbone, saturé ou insaturé, acyclique, cyclique ou mixte, dans laquelle le radical R' est un groupe 4-cyanophényle, 2-cyanopyrid-5-yle ou 2-cyanopyrimidin-5-yle, et dans laquelle n est égal à 1  
15 ou 2.

Les composés de l'invention se distinguent de ces composés antérieurs par le fait qu'ils sont spécifiques de l'acide L-aspartique, qu'ils comportent un groupe R' qui ne présente aucune analogie structurale avec ceux  
20 définis dans le document EP-0 338 946, et que leur activité dépend de la sélection de groupes N-hydrocarbonés bien spécifiques.

Les études de relations structure-activité réalisées par les présents inventeurs ont en effet permis de constater que les groupes N-hydrocarbonés les plus efficaces du document antérieur EP-0 338 946 conduisent, par combinaison avec l'aspartame, à des composés amers ou sucrés-amers. Il en est notamment  
25 ainsi avec le groupe n-heptyle qui, dans le document antérieur, conduit à l'un des composés les plus puissamment sucrés, mais qui, combiné avec l'aspartame, donne un composé avec un très fort arrière-goût amer.  
30

Il a en outre été démontré que la stabilité des  
35 composés caractéristiques de l'invention est plus élevée que celle de l'aspartame dans les conditions courantes d'utilisation pour les préparations alimentaires. Ceci

est un avantage d'autant plus important que l'une des limites à l'utilisation de l'aspartame dans certaines préparations alimentaires provient de sa stabilité très faible en milieu proche de la neutralité, c'est-à-dire pour des pH voisins de 7, pH qui sont fréquemment rencontrés dans des produits tels que les produits laitiers, les pâtisseries ou autres préparations qui nécessitent une cuisson à haute température, les chewing-gums, les dentifrices.

Une étude de vieillissement accéléré par chauffage prolongé à 70 °C d'une solution aqueuse à pH 7 d'un composé caractéristique de l'invention, à savoir le N-[N-(3,3-diméthylbutyl)-L- $\alpha$ -aspartyl]-L-phénylalanine 1-méthyl ester dont le pouvoir sucrant est 10 000 fois plus élevé que celui du saccharose, présente une demi-vie d'environ 6 heures, alors que la demi-vie de l'aspartame dans les mêmes conditions n'est que de 10 minutes, ce qui correspond, pour le composé selon l'invention, à une stabilité 36 fois plus élevée que celle de l'aspartame. Des résultats comparables ont été obtenus pour les autres composés caractéristiques de l'invention.

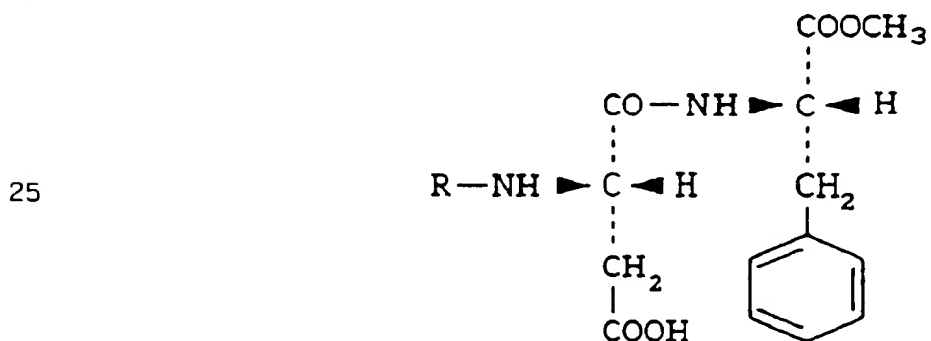
On a également démontré que la stabilité des composés de l'invention est au moins égale, voire améliorée, en milieu acide à pH voisin de 3, pH qui correspond au pH des boissons gazeuses qui constituent l'une des applications majeures des édulcorants.

Du fait de leur pouvoir sucrant élevé, un autre avantage des composés de l'invention, comparativement à l'aspartame, est de permettre, dans leur application aux produits alimentaires, l'utilisation de quantités très faibles d'agent actif. En conséquence, dans les produits alimentaires, la présence souvent débattue de certains constituants de l'aspartame, à savoir la L-phénylalanine et le méthanol, sera très fortement réduite par l'emploi d'un édulcorant de la présente invention. C'est ainsi par exemple qu'il sera possible de remplacer, dans un litre de boisson gazeuse, 550 mg d'aspartame par environ

7 mg du *N*-[*N*-(3,3-diméthylbutyl)-*L*- $\alpha$ -aspartyl]-*L*-phénylalanine 1-méthyl ester décrit dans la présente invention, et de diminuer ainsi, jusqu'à 80 fois environ, les quantités de *L*-phénylalanine et de méthanol susceptibles d'être consommées, tout en maintenant des qualités organoleptiques identiques.

La présente invention permet donc de fournir, pour la première fois, de nouveaux dérivés *N*-hydrocarbonés de l'aspartame ou de ses analogues qui présentent d'excellentes qualités organoleptiques associées à un pouvoir édulcorant très élevé, jusqu'à 10 000 fois le pouvoir sucrant du saccharose sur une base pondérale, et une stabilité au moins similaire ou plus grande, ce qui, par rapport à l'aspartame, a pour effet d'élargir les possibilités d'utilisation dans les préparations alimentaires.

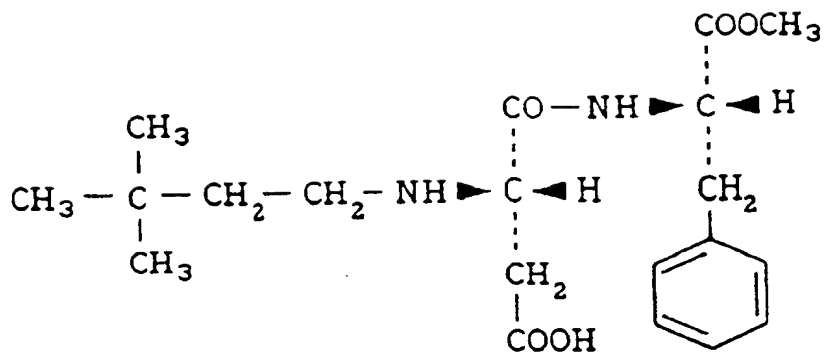
Une forme de réalisation particulièrement avantageuse de l'invention répond à la formule générale suivante :



dans laquelle R est tel que défini précédemment.

Un composé répondant à une forme de réalisation particulièrement avantageuse de l'invention est le *N*-[*N*-(3,3-diméthylbutyl)-*L*- $\alpha$ -aspartyl]-*L*-phénylalanine 1-méthyl ester (composé 6 du Tableau 1) de formule :

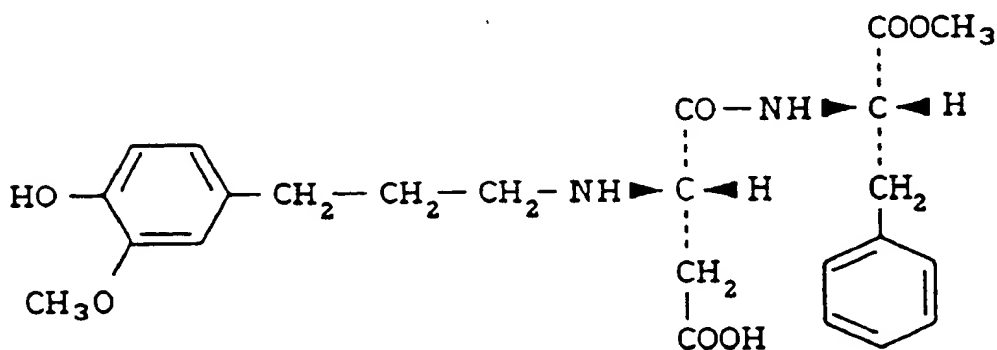
05



10

ou le *N*-[*N*-[3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)propyl]-*L*-α-aspartyl]-*L*-phénylalanine 1-méthyl ester (composé 18 du Tableau 1) de formule :

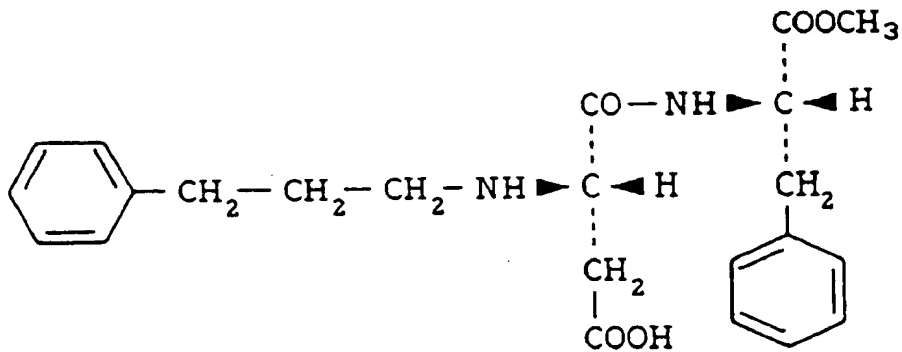
15



20

ou encore le *N*-[*N*-(3-phénylpropyl)-*L*-α-aspartyl]-*L*-phénylalanine 1-méthyl ester (composé 12 du Tableau 1) de formule :

25



30

Les composés de l'invention peuvent aussi être salifiés par des acides ou des bases inorganiques ou organiques physiologiquement acceptables, ce qui a pour effet d'accroître leur solubilité. Avantageusement, ces composés sont salifiés sous forme d'hydrochlorure ou de sels de sodium, potassium, ammonium, calcium ou magnésium.

Selon un deuxième aspect, la présente demande vise à couvrir les composés de l'invention en tant qu'agents édulcorants, les compositions édulcorantes incorporant à titre d'agent édulcorant au moins un composé défini tel que précédemment et l'utilisation des composés de l'invention pour édulcorer les produits variés rappelés en introduction.

Les agents édulcorants de la présente invention peuvent être ajoutés à tout produit comestible dans lequel on désire apporter un goût sucré, à condition de les ajouter en proportions suffisantes pour atteindre le niveau de sucrosité désiré. La concentration optimale d'utilisation de l'agent édulcorant dépendra de facteurs divers tels que, par exemple, le pouvoir sucrant de l'agent édulcorant, les conditions de stockage et d'utilisation des produits, les constituants particuliers des produits et le niveau de sucrosité désiré. Toute personne qualifiée peut facilement déterminer la proportion optimale d'agent édulcorant qui doit être employée pour l'obtention d'un produit comestible en réalisant des analyses sensorielles de routine. Les agents édulcorants de la présente invention seront, en général, ajoutés aux produits comestibles dans des proportions allant, suivant le pouvoir édulcorant du composé, de 0,5 mg à 50 mg d'agent édulcorant par kilogramme ou par litre de produit comestible. Les produits concentrés contiendront évidemment des quantités plus élevées d'agent édulcorant, et seront ensuite dilués suivant les intentions finales d'utilisation.

Les agents édulcorants de la présente invention peuvent être ajoutés sous forme pure aux produits à édulcorer, mais, en raison de leur pouvoir sucrant élevé, ils sont généralement mélangés à un support ("carrier") ou à un agent de charge ("bulking agent") approprié.

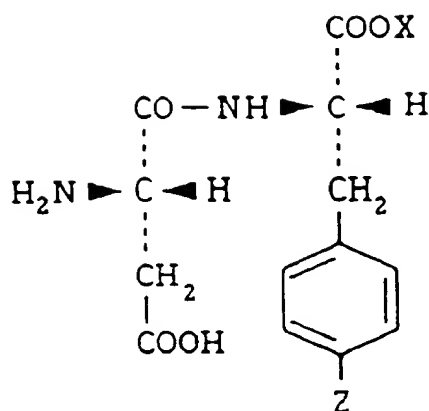
Avantageusement, les supports ou agents de charge appropriés sont choisis dans le groupe constitué par le polydextrose, l'amidon, les maltodextrines, la cellulose, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et autres dérivés de la cellulose, l'alginate de sodium, les pectines, les gommes, le lactose, le maltose, le glucose, la leucine, le glycérol, le mannitol, le sorbitol, le bicarbonate de sodium, les acides phosphorique, citrique, tartrique, fumarique, benzoïque, sorbique, propionique, et leurs sels de sodium, potassium et calcium, et leurs équivalents.

Les agents édulcorants conformes à l'invention peuvent, dans un produit comestible, être employés seuls, comme unique agent édulcorant, ou en combinaison avec d'autres agents édulcorants tels que le saccharose, le sirop de maïs, le fructose, les dérivés ou analogues dipeptidiques sucrés (aspartame, alitame), la néohespéridine dihydrochalcone, l'isomaltulose hydrogéné, le stéviolside, les sucres L, la glycyrrhizine, le xylitol, le sorbitol, le mannitol, l'acésulfame, la saccharine et ses sels de sodium, potassium, ammonium et calcium, l'acide cyclamique et ses sels de sodium, potassium et calcium, le sucralose, la monelline, la thaumatine, et leurs équivalents.

Les composés de la présente invention peuvent être préparés par des méthodes variées déjà décrites dans la littérature. Ainsi, selon un troisième aspect, la présente demande vise à couvrir l'une des méthodes préférées qui consiste à condenser un composé de formule :

05

10



15

avec un composé aldéhydrique ou cétonique précurseur du groupe R. L'imine intermédiaire formée par condensation est alors réduite *in situ* par un agent réducteur sélectif, comme par exemple le cyanoborohydrure de sodium, ce qui conduit directement aux composés de l'invention (méthode de *N*-monoalkylation réductrice décrite par Ohfuné et al., Chemistry Letters, 1984, 441-444).

20

L'obtention, par exemple, d'un composé de l'invention dans lequel R est le radical  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$  est effectuée à partir d'un précurseur aldéhydrique commercial, le 3,3-diméthylbutyraldéhyde de formule  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CHO}$ .

25

Il est à noter que la préparation des composés de l'invention est directement réalisée à partir de l'aspartame ou de ses analogues. En ce qui concerne les dérivés de l'aspartame, ceci constitue un avantage particulièrement intéressant du fait que l'aspartame est un produit commercial dont la synthèse est aujourd'hui parfaitement maîtrisée.

30

35

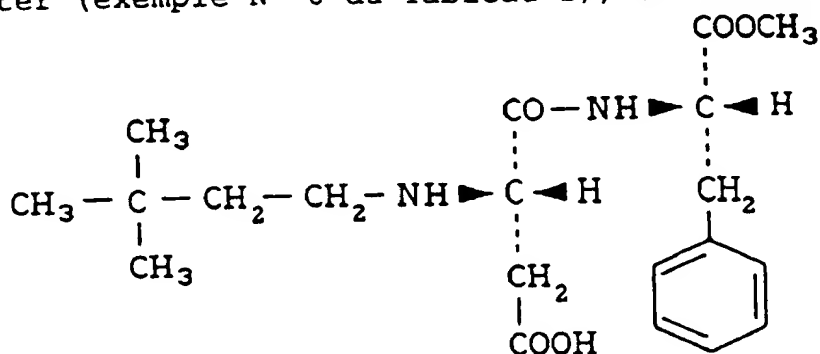
La purification des composés de l'invention, sous leur forme acide ou salifiée, est réalisée selon les techniques standards telles que la recristallisation ou la chromatographie. Leur structure et leur pureté ont été contrôlées par les techniques classiques (chromatographie sur couche mince, chromatographie liquide haute performance, spectrométrie infrarouge, résonance magnétique nucléaire, analyse élémentaire).

La manière dont l'invention peut être réalisée et les avantages qui en découlent ressortiront mieux des exemples de réalisation qui suivent.

Dans ces exemples, le pouvoir édulcorant des composés décrits a été évalué par un groupe de huit personnes expérimentées. Pour cela, les composés, en solution aqueuse à des concentrations variables, sont comparés, sur le plan gustatif, à une solution témoin de saccharose à 2 %, à 5 % ou à 10 %. Le pouvoir édulcorant du composé, testé par rapport au saccharose, correspond alors au rapport pondéral qui existe entre le composé et le saccharose à égale intensité édulcorante, c'est-à-dire quand les saveurs sucrées de la solution du composé testé et de la solution témoin de saccharose sont considérées, par une majorité de personnes, avoir la même intensité édulcorante.

La stabilité des composés de l'invention et de l'aspartame a été mesurée en dosant, par chromatographie liquide haute performance (HPLC), la quantité de produit restant après un vieillissement accéléré en milieu acide (tampon phosphate à pH 3) ou en milieu neutre (tampon phosphate à pH 7) et à la température de 70 °C. La stabilité du composé ainsi testé est évaluée par sa demi-vie (temps correspondant à 50 % de dégradation).

A titre d'exemple de préparation, la synthèse du N-[N-(3,3-diméthylbutyl)-L-α-aspartyl]-L-phénylalanine 1-méthyl ester (exemple N° 6 du Tableau 1), de formule :



est réalisée de la façon suivante.



Quatre grammes (39,8 mmol) de 3,3-diméthylbutyraldéhyde d'origine commerciale sont ajoutés à un mélange, dans 50 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 10,6 g (36,2 mmol) d'aspartame et de 1,6 g (25,3 mmol) de cyanoborohydrure de sodium. La solution est agitée  
05 durant 24 heures à température ambiante puis est concentrée à sec sous vide. Le résidu est alors repris dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N jusqu'à ce que le pH soit voisin de la neutralité. Le  
10 précipité gommeux formé est séparé par filtration, séché sous vide avant d'être recristallisé dans un mélange éthanol-eau (1-1) ou dans l'acétonitrile. On obtient alors 9 g (rendement 62 %) de *N*-[*N*-(3,3-diméthylbutyl)-*L*- $\alpha$ -aspartyl]-*L*-phénylalanine 1-méthyl ester.

15

Le pouvoir édulcorant de ce composé correspond approximativement, sur une base pondérale, à 10 000 fois celui du saccharose par comparaison avec une solution de saccharose à 2 %, 5 % et 10 %.

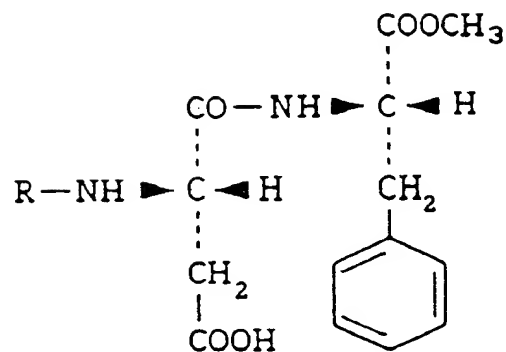
20

Par comparaison avec l'aspartame, une solution aqueuse de 7 mg/L du présent composé est équivalente en intensité édulcorante à une solution de 550 mg/L d'aspartame, ce qui correspond à un pouvoir sucrant environ 80 fois plus élevé que celui de l'aspartame.

25

A titre d'exemples, le pouvoir sucrant d'autres composés selon l'invention, obtenus à partir de l'aspartame suivant un protocole expérimental similaire à celui décrit ci-dessus et que l'homme de l'art retrouvera facilement, est donné dans le Tableau 1. Le  
30 pouvoir sucrant a été évalué par rapport à une solution de saccharose à 2 %.

TABLEAU 1



| N° | R   | Pouvoir sucrant |
|----|---|-----------------|
| 1  | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>   | 400             |
| 2  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>   | 500             |
| 3  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>   | 1 300           |
| 4  | (R, S) - CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>  | 900             |
| 5  | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>   | 2 000           |
| 6  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>  | 10 000          |
| 7  | cyclohexyle   | 800             |
| 8  | cycloheptyle  | 900             |
| 9  | cyclooctyle   | 1 000           |
| 10 | cyclopentylméthyle  | 1 500           |
| 11 | cyclohexylméthyle   | 800             |
| 12 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>   | 1 500           |
| 13 | (R, S) - C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                              | 1 200           |
| 14 | 3,3-diméthylcyclopentyle  | 150             |
| 15 | (R, S) - 3-méthylcyclohexyle  | 1 000           |
| 16 | 3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyle  | 1 000           |
| 17 | (R, S) - 2-hydroxycyclohexyle   | 800             |
| 18 | (3-OCH <sub>3</sub> , 4-OH) C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>               | 2 500           |
| 19 | (3-OCH <sub>3</sub> , 4-OH) C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>  | 2 000           |
| 20 | (R, S) - (3-OCH <sub>3</sub> , 4-OH) C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) | 500             |
| 21 | (R, S) - (3-OCH <sub>3</sub> , 4-OH) C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH=CHCH(CH <sub>3</sub> )                            | 500             |

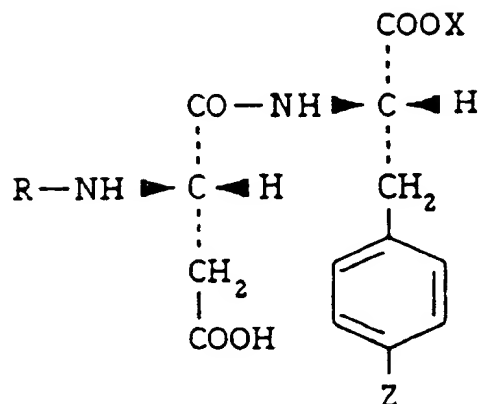
A titre d'exemples additionnels répondant à la formule générale, le *N*-[*N*-(3,3-diméthylbutyl)-*L*- $\alpha$ -aspartyl]-*L*-phénylalanine 1-éthyl ester a un pouvoir sucrant de 2 000 fois celui du saccharose, et le *N*-[*N*-(3,3-diméthylbutyl)-*L*- $\alpha$ -aspartyl]-*L*-tyrosine 1-méthyl ester a un pouvoir sucrant de 4 000 fois celui du saccharose (par comparaison avec une solution de saccharose à 2 %).

Dans la figure 1 annexée, est donné un diagramme comparatif des courbes de stabilité par rapport à l'aspartame (courbe a), de quelques composés caractéristiques de l'invention, en prenant comme exemples les composés 2, 5 et 6 du Tableau 1 (courbes b, c et d respectivement), ces courbes ayant été obtenues au cours d'un vieillissement accéléré, par chauffage à 70 °C de leurs solutions, à la concentration de 1 g/L, en milieu acide de pH 3. Dans ces conditions expérimentales, la demi-vie de l'aspartame est d'environ 24 heures, alors que les demi-vies des composés de l'invention sont d'environ 35 heures pour le composé 2, 96 heures pour le composé 5 et 55 heures pour le composé 6, ce qui correspond à des stabilités qui sont jusqu'à 4 fois plus élevées que celle de l'aspartame.

Dans la figure 2 annexée, est donné un diagramme comparatif des courbes de stabilité, par rapport à l'aspartame (courbe a), des composés 2, 5 et 6 du Tableau 1 (courbes b, c et d respectivement), ces courbes ayant été obtenues au cours d'un vieillissement accéléré par chauffage à 70 °C de leurs solutions, à la concentration de 1 g/L, en milieu neutre de pH 7. Dans ces conditions expérimentales, l'aspartame est très peu stable (demi-vie de 10 minutes), alors que les composés de l'invention présentent des demi-vies de 4 h 15 min pour le composé 2, de 10 heures pour le composé 5 et de 6 heures pour le composé 6, ce qui correspond à des stabilités qui sont jusqu'à 60 fois plus élevées que celle de l'aspartame.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale :



dans laquelle R est choisi parmi les groupes  
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ,  
 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$ , cyclohexyle, cycloheptyle,  
cyclooctyle, cyclopentylméthyle, cyclohexylméthyle, 3-  
phénylpropyle, 3-méthyl-3-phénylpropyle, 3,3-diméthyl  
cyclopentyle, 3-méthylcyclohexyle, 3,3,5,5-tétraméthyl  
cyclohexyle, 2-hydroxycyclohexyle, 3-(4-hydroxy-3-  
méthoxyphényl)propyle, 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-2-  
propényle, 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1-méthylpropyle  
et 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1-méthyl-2-propényle;

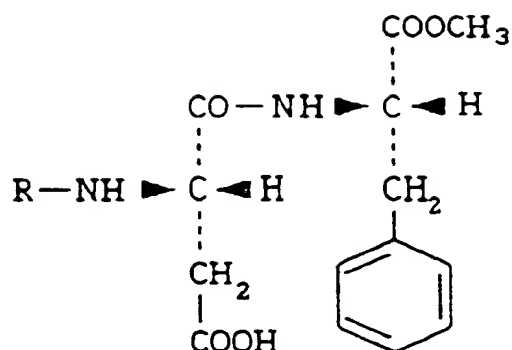
X est choisi parmi les groupes  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  et  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ;

Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe OH;

et les sels physiologiquement acceptables de ces  
composés.

2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce  
qu'ils répondent à la formule générale suivante :

05



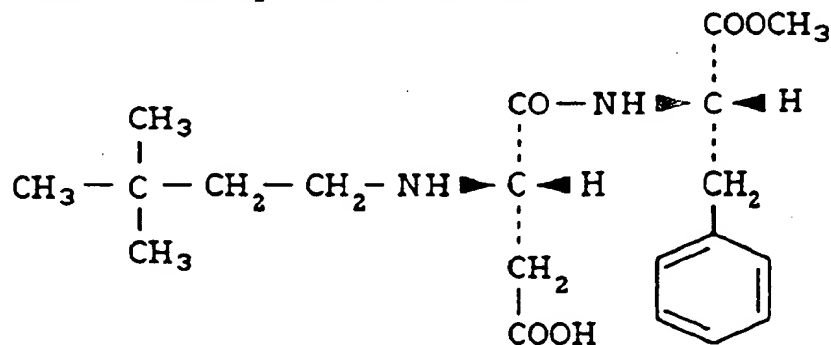
10

dans laquelle R est tel que défini dans la revendication 1.

15

3. Composé selon la revendication 2 caractérisé en ce qu'il s'agit du *N*-[*N*-(3,3-diméthylbutyl)-*L*-α-aspartyl]-*L*-phénylalanine 1-méthyl ester de formule :

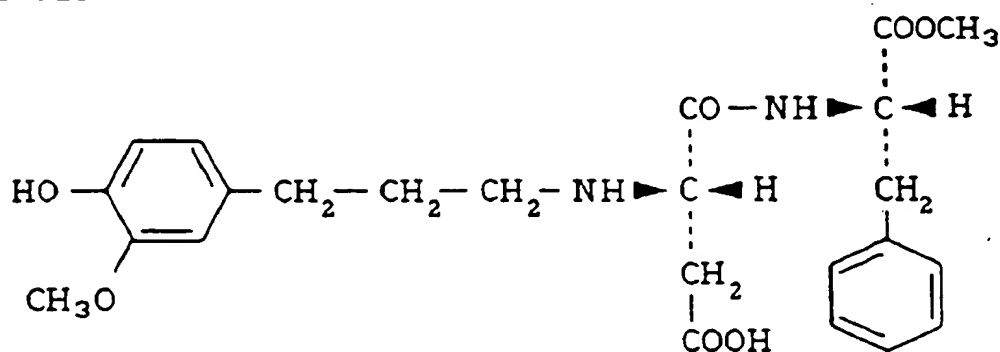
20



25

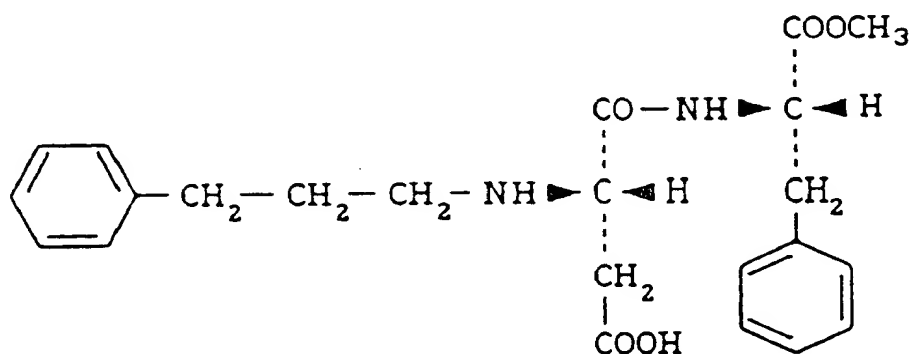
4. Composé selon la revendication 2 caractérisé en ce qu'il s'agit du *N*-[*N*-[3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)propyl]-*L*-α-aspartyl]-*L*-phénylalanine 1-méthyl ester de formule :

30



35

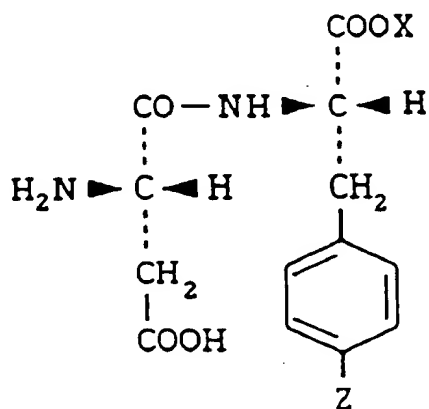
5. Composé selon la revendication 2 caractérisé en ce qu'il s'agit du *N*-[*N*-(3-phénylpropyl)-*L*-α-aspartyl]-*L*-phénylalanine 1-méthyl ester de formule :



6. Composition édulcorante caractérisée en ce qu'elle comprend à titre d'agent édulcorant au moins un composé selon la revendication 1.

7. Application des composés selon la revendication 1 comme agents édulcorants.

8. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il consiste à condenser un composé de formule :



dans laquelle X et Z sont tels que définis dans la revendication 1, avec un précurseur aldéhydique ou cétonique correspondant au groupe R du composé à

préparer, puis à réduire *in situ* l'imine résultante par le cyanoborohydrure de sodium, R étant tel que défini dans la revendication 1.

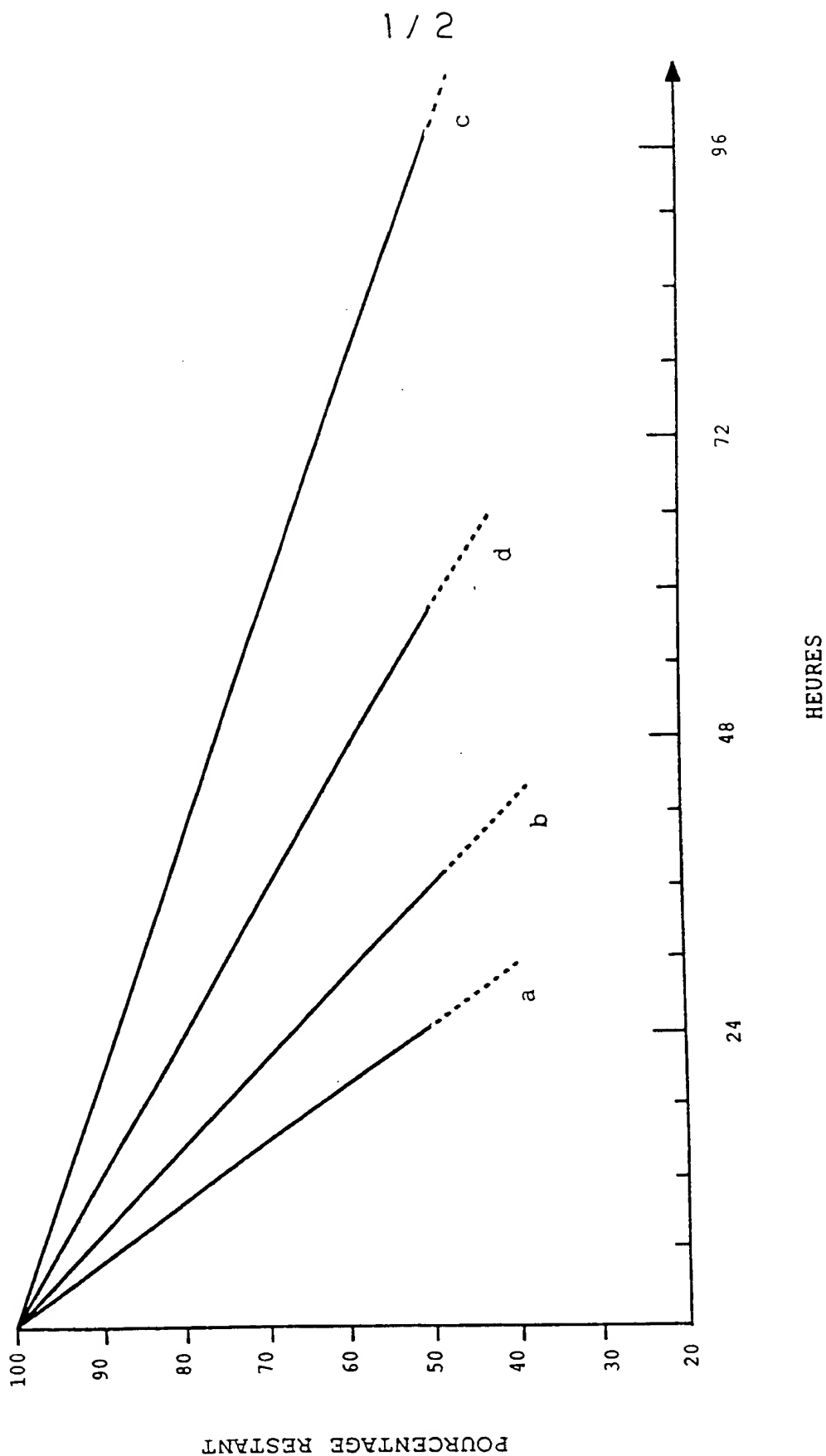


FIGURE 1 : STABILITE COMPAREE (pH 3, 70 °C)



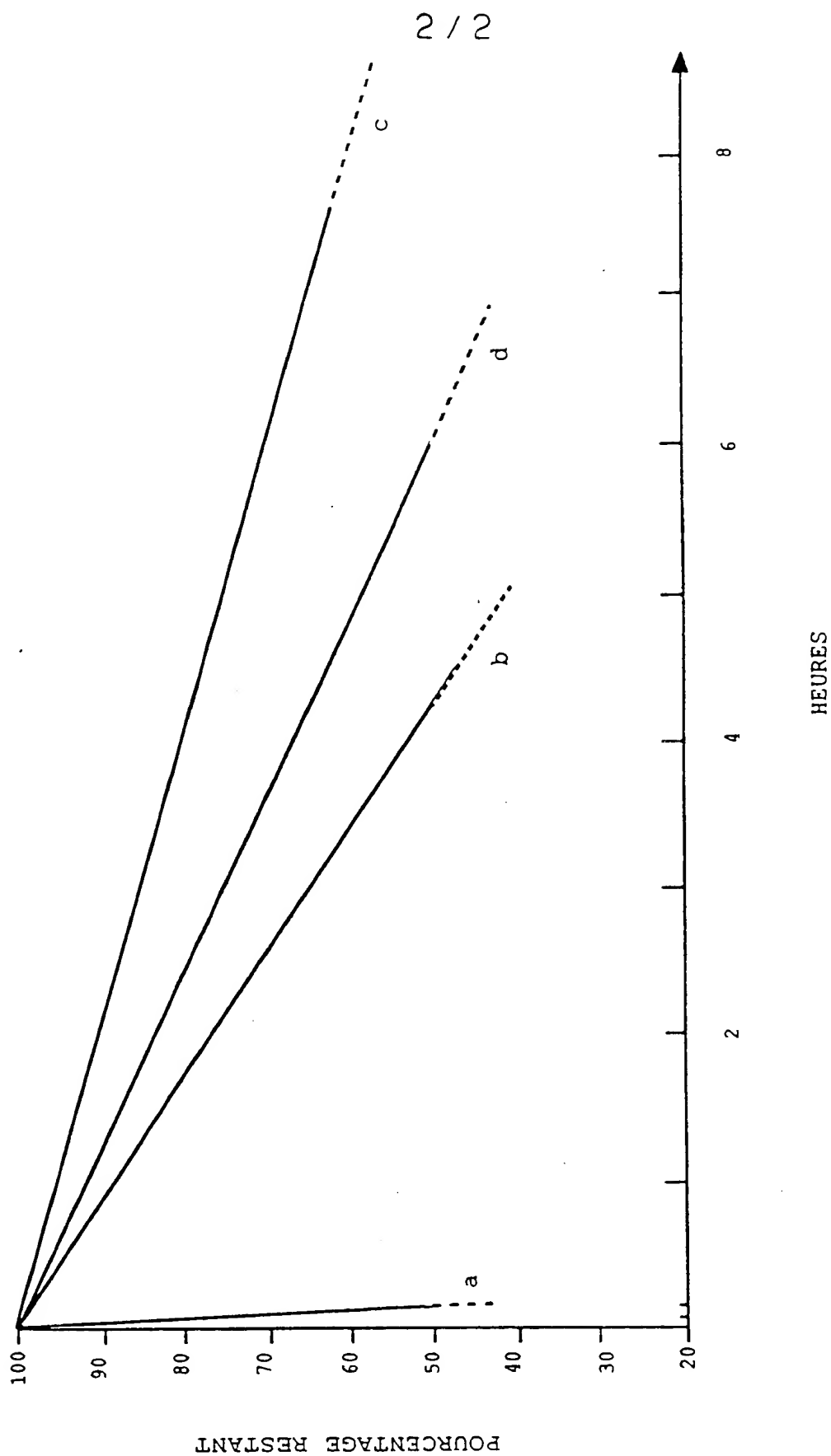


FIGURE 2 : STABILITE COMPAREE (pH 7, 70 °C)

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC 5 C07K5/06 A23L1/236  |   |  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |   |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>   |   |  |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 5 C07K   |   |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |   |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  |   |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |   |  |
| Category *  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.  |
| X   | JOURNAL OF ENZYME INHIBITION<br>vol. 5, no. 2, 1991<br>pages 133 - 149<br>A. PATEL ET AL. 'Novel Inhibitors of<br>Enkephalin-Degrading Enzymes III:<br>4-Carboxymethylamino-4-Oxo-3 (Phenylamino)<br>Butanoic Acids as Enkephalinase<br>Inhibitors'<br>* table II, compounds 16 and 17 *<br>see page 139, last paragraph - page 140,<br>paragraph 1<br>see page 141, paragraph 7 - page 142,<br>paragraph 1 | 1-3  |
| A   | EP,A,0 334 236 (MITSUI TOATSU CHEMICALS,<br>INC.) 27 September 1989<br>see page 4, line 16 - line 17; claims  | 1-3  |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</span> </div>   |   |  |
| * Special categories of cited documents :   |   |  |
| <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>* &amp; * document member of the same patent family</p> </div> </div> |   |  |
| Date of the actual completion of the international search<br><br><div style="text-align: center; font-weight: bold;">17 January 1994</div>  |   | Date of mailing of the international search report<br><br><div style="text-align: center; font-weight: bold;">22-02-1994</div> |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax (+31-70) 340-3016   |   | Authorized officer<br><br><div style="text-align: center; font-weight: bold;">FUHR, C</div>                                    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 93/01103

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A          | EP,A,0 338 946 (UNIVERSITE CLAUDE BERNARD)<br>25 October 1989<br>cited in the application<br>see claims; examples<br>---   | 1-10                  |
| A          | JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY<br>vol. 91, no. 10 , 7 May 1969 , WASHINGTON,<br>DC US<br>pages 2684 - 2691<br>R.H. MAZUR 'Structure-Taste Relationships<br>of Some Dipeptides'<br>cited in the application<br>see page 2685, right column, paragraph 3;<br>table VI<br>--- | 1-10                  |
| A          | EP,A,0 107 597 (UNIVERSITE CLAUDE BERNARD)<br>2 May 1984<br>cited in the application<br>see claims; examples<br>-----  | 1-10                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 93/01103

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |          |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|----------|
| EP-A-0334236                              | 27-09-89            | JP-A-                      | 1242597             | 27-09-89 |
|   |                     | JP-A-                      | 1283282             | 14-11-89 |
|   |                     | JP-A-                      | 1283283             | 14-11-89 |
|   |                     | JP-A-                      | 1313497             | 18-12-89 |
|   |                     | JP-A-                      | 2015095             | 18-01-90 |
|   |                     | JP-A-                      | 2019371             | 23-01-90 |
|   |                     | JP-A-                      | 2019372             | 23-01-90 |
|   |                     | JP-A-                      | 2032096             | 01-02-90 |
| -----                                     |                     |                            |                     |          |
| EP-A-0338946                              | 25-10-89            | FR-A-                      | 2630304             | 27-10-89 |
|   |                     | JP-A-                      | 2013355             | 17-01-90 |
|   |                     | US-A-                      | 4935517             | 19-06-90 |
| -----                                     |                     |                            |                     |          |
| EP-A-0107597                              | 02-05-84            | FR-A-                      | 2533210             | 23-03-84 |
|   |                     | AU-B-                      | 562104              | 28-05-87 |
|   |                     | AU-A-                      | 1916583             | 22-03-84 |
|   |                     | CA-A-                      | 1244007             | 01-11-88 |
|   |                     | JP-A-                      | 59073559            | 25-04-84 |
|   |                     | US-A-                      | 4645678             | 24-02-87 |
| -----                                     |                     |                            |                     |          |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 93/01103

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 5 C07K5/06 A23L1/236

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 5 C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| X           | JOURNAL OF ENZYME INHIBITION<br>vol. 5, no. 2, 1991<br>pages 133 - 149<br>A. PATEL ET AL. 'Novel Inhibitors of<br>Enkephalin-Degrading Enzymes III:<br>4-Carboxymethylamino-4-Oxo-3 (Phenylamino)<br>Butanoic Acids as Enkephalinase<br>Inhibitors'<br>* tableau II, composés 16 et 17 *<br>voir page 139, dernier alinéa - page 140,<br>alinéa 1<br>voir page 141, alinéa 7 - page 142, alinéa<br>1 | 1-3                           |
| A           | EP,A,0 334 236 (MITSUI TOATSU CHEMICALS,<br>INC.) 27 Septembre 1989<br>voir page 4, ligne 16 - ligne 17;<br>revendications   | 1-3                           |
|             | ---<br>-/-   |                               |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 Janvier 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22 -02- 1994

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

FUHR, C

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No  
PCT/FR 93/01103

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |   |                               |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie *                                     | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
| A   | EP,A,0 338 946 (UNIVERSITE CLAUDE BERNARD)<br>25 Octobre 1989<br>cité dans la demande<br>voir revendications; exemples<br>---   | 1-10                          |
| A   | JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY<br>vol. 91, no. 10 , 7 Mai 1969 , WASHINGTON,<br>DC US<br>pages 2684 - 2691<br>R.H. MAZUR 'Structure-Taste Relationships<br>of Some Dipeptides'<br>cité dans la demande<br>voir page 2685, colonne de droite, alinéa<br>3; tableau VI<br>--- | 1-10                          |
| A   | EP,A,0 107 597 (UNIVERSITE CLAUDE BERNARD)<br>2 Mai 1984<br>cité dans la demande<br>voir revendications; exemples<br>-----  | 1-10                          |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 93/01103

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP-A-0334236                                    | 27-09-89               | JP-A- 1242597                           | 27-09-89               |
|   |                        | JP-A- 1283282                           | 14-11-89               |
|   |                        | JP-A- 1283283                           | 14-11-89               |
|   |                        | JP-A- 1313497                           | 18-12-89               |
|   |                        | JP-A- 2015095                           | 18-01-90               |
|   |                        | JP-A- 2019371                           | 23-01-90               |
|   |                        | JP-A- 2019372                           | 23-01-90               |
|   |                        | JP-A- 2032096                           | 01-02-90               |
| -----   |                        |   |                        |
| EP-A-0338946                                    | 25-10-89               | FR-A- 2630304                           | 27-10-89               |
|   |                        | JP-A- 2013355                           | 17-01-90               |
|   |                        | US-A- 4935517                           | 19-06-90               |
| -----   |                        |   |                        |
| EP-A-0107597                                    | 02-05-84               | FR-A- 2533210                           | 23-03-84               |
|   |                        | AU-B- 562104                            | 28-05-87               |
|   |                        | AU-A- 1916583                           | 22-03-84               |
|   |                        | CA-A- 1244007                           | 01-11-88               |
|   |                        | JP-A- 59073559                          | 25-04-84               |
|   |                        | US-A- 4645678                           | 24-02-87               |
| -----   |                        |   |                        |

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**